

Fatores de risco da ulceração aftosa recorrente – uma revisão dos achados atuais

Pollianna Muniz Alves¹

Lucyana da Silva Ramalho²

Renata Souza de Oliveira²

Alessandro Leite Cavalcanti³

Lélia Maria Guedes Queiroz⁴

Resumo

A Ulceração Aftosa Recorrente (UAR) é a desordem que afeta a mucosa oral com maior frequência, acometendo principalmente áreas não ceratinizadas. Caracteriza-se por ulcerações dolorosas, recorrentes, superficiais, circundadas por um halo eritematoso. As úlceras são classificadas de acordo com suas características clínicas em úlceras aftosas menores, úlceras aftosas maiores e úlceras herpetiformes. Sua etiologia é multifatorial, e podem estar associadas com histórico familiar, fatores locais, sistêmicos e genéticos. O diagnóstico é basicamente feito através de uma boa anamnese e um exame clínico, já que não existem exames laboratoriais que confirmem o diagnóstico. Até o momento, não existe tratamento curativo para prevenir a recorrência das ulcerações: todas as modalidades disponíveis podem apenas reduzir a frequência e a severidade das lesões. Com base nos achados atuais, o objetivo do presente trabalho é relatar e discutir os principais fatores de risco da ulceração aftosa recorrente encontrados na literatura e, assim, colaborar para o melhor entendimento dessa desordem.

Palavras-chave: estomatite aftosa; estomatologia; mucosa bucal – ulceração aftosa recorrente.

INTRODUÇÃO

A Ulceração Aftosa Recorrente (UAR) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela presença de úlceras dolorosas e recorrentes na mucosa oral, principalmente em áreas não-ceratinizadas (CHERUBINI et al., 2006). Corresponde à patologia que afeta a mucosa oral com maior frequência, sendo estimado que 20% a 50% da população em geral sofrerá de UAR em alguma época da sua vida (GUIMARÃES

et al., 2006). A UAR é também designada como Estomatite Aftosa Aguda ou Estomatite Aftosa Recorrente (FÁVARO, 2004; SHASHY; RIDLEY, 2000).

Hipócrates (460-370 a.C.) foi quem, pela primeira vez, empregou a palavra “afta”. Sua nomenclatura, *aphtae* (“acender o fogo”), está relacionada com seu principal sintoma, a queimação. A sensação de ardência precede o

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

²Acadêmica de Odontologia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

³Professor Titular. Departamento de Odontologia

Universidade Estadual da Paraíba – UEPb.

⁴Professora do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Correspondência para / Correspondence to:

Av. Senador Salgado Filho, 1787 – Lagoa Nova

59056-000. Natal – Rio Grande do Norte – Brasil

Tel.: (84) 3215-4138 / 3215-4108

E-mail: polliannaalves@ig.com.br

aparecimento das úlceras na mucosa não-ceratinizada da cavidade oral, acometendo o paciente de forma intermitente (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; MARTINEZ; MENDES; ALVES, 2007; RAMOS-E-SILVA et al., 2006).

As ulcerações aftosas são superficiais na maioria dos casos e são usualmente recobertas com uma pseudomembrana, que é envolta por um halo eritematoso. Por se desenvolverem em mucosa oral não-ceratinizada, acometem, principalmente, bordas laterais da língua, mucosa labial e jugal (KOYBASI et al., 2006).

A UAR apresenta três diferentes variantes clínicas: úlceras aftosas menores, úlceras aftosas maiores e úlceras herpetiformes. O tipo mais comum é o das úlceras menores, que apresentam menos de 1 cm de diâmetro, que cessam em 10 a 14 dias, sem deixar cicatrizes. As úlceras maiores, conhecidas também como úlceras de Sutton, são maiores que 1cm, podem durar semanas e usualmente cessam deixando cicatriz. Já as ulcerações herpetiformes, o tipo menos comum, caracteriza-se por múltiplos agrupamentos de lesões puntiformes, que duram cerca de 10 a 14 dias (BAZRAFSHANI et al., 2002; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

Tem sido sugerida, na literatura, a existência de diversos fatores predisponentes e de mecanismos etiológicos responsáveis pelo seu desenvolvimento, cujas causas principais são os fatores sistêmicos, nutricionais, imunológicos e genéticos (CHERUBINI et al., 2006; MARAKOGLU et al., 2007; TOCHE P. et al., 2007).

Diante do que foi exposto, no que se refere à etiologia, observa-se que é de grande valia a realização, cada vez maior, de estudos que possam vir a estabelecer, com maior acurácia, os fatores de risco que estão relacionados ao surgimento dessas ulcerações.

REVISÃO DE LITERATURA

Prevalência

A UAR é a mais comum doença inflamatória da cavidade oral (CHERUBINI et al.,

2006; MARAKOGLU et al., 2007). É estimado que 1 a cada 5 indivíduos tenha tido pelo menos um surto de ulceração aftosa durante sua vida. A UAR afeta indivíduos em qualquer idade, embora seja mais freqüente entre 10 e 19 anos (RAMOS-E-SILVA et al., 2006). Sua incidência varia de acordo com as condições socioeconômicas, atingindo com maior intensidade a classe social mais elevada do que as camadas menos favorecidas (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002) e prevalecendo no sexo feminino, em uma proporção de 2:1 (SAMET et al., 2007).

Etiologia

Na literatura, pode-se observar que a UAR é uma das doenças menos entendidas que acometem a cavidade oral, devido à dificuldade de se determinar a sua natureza exata, o que pode ocorrer, em parte, por causa da ausência de fatores histopatológicos específicos das úlceras, bem como a ausência de alguma causa endógena ou exógena que tenha sido identificada reproduzidamente (CHERUBINI et al., 2006; VINCENT; LILLY, 1992).

Algumas teorias têm associado a etiologia da UAR com fatores locais, como trauma, pobre higiene oral, infecções e uso do tabaco, bem como fatores sistêmicos, como stress, hipersensibilidade a alimentos, uso de medicamentos, distúrbios hormonais, desordens imunológicas, alterações nos níveis de Ferro e de vitaminas B2, B4, B12 e C. Os fatores genéticos e o histórico familiar também têm sido apontados como fatores de risco (KOYBASI et al., 2006; MILLER et al., 1980; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003; SHOBAT-ZABARSKI et al., 1992; SHULMAN, 2004).

Fatores de risco

· Trauma local

O trauma local, seja mecânico ou acidental, pode ser considerado um fator desencadeante no desenvolvimento da afecção (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003). Como principais responsáveis, podem ser des-

tacados as anestésias locais, a escovação abrasiva, os alimentos pontiagudos, alguns procedimentos odontológicos e má oclusão (NATAH et al., 2004). No último caso, as lesões tendem a ocorrerem nos mesmos sítios (TOCHE P. et al., 2007).

Fávaro (2004), utilizando agulhas hipodérmicas e fazendo pequenas incisões seguidas por sutura, induziu lesões na mucosa oral de pacientes com UAR, mas que não apresentavam surtos de recorrência aftosa, no momento da indução. Observou que 50% dos pacientes desenvolveram surtos de ulcerações aftosas, enquanto que, no grupo de controle, não houve a formação dessas ulcerações. Concluiu que poderia existir uma possível associação do trauma local com o desenvolvimento da UAR.

· Tabaco

Diversas pesquisas têm documentado uma associação negativa entre o tabaco e a ocorrência de UAR. Pacientes fumantes apresentam UAR menos severa e com menos frequência que os não fumantes (KOYBASI et al., 2006; MARAKOGLU et al., 2007; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003; TOCHE P. et al., 2007).

Koybasi e colaboradores (2006) analisaram o papel de diversos fatores na UAR e observaram que a associação da história familiar, a deficiência da vitamina B12 e a ausência do tabagismo, em 43,7% dos pacientes analisados, foram consideradas como fatores de aumento de risco para o desenvolvimento da UAR.

Marakoglu e colaboradores (2007) avaliaram a frequência de UAR em indivíduos que pararam de fumar, em um período de 6 semanas, e constataram um aumento de 21% da UAR após 1 a 2 semanas da interrupção do hábito. Além disso, foi verificado que alguns dos pacientes, durante os testes, voltavam ao hábito quando percebiam o surgimento de UAR no período de tempo em que se abstiveram do tabaco.

A principal explicação para a provável ação protetora do tabaco contra UAR consiste no fato de ele aumentar a queratinização da mucosa oral, atuando possivelmente como uma

barreira mecânica contra a instalação de úlceras no local, visto que essas lesões são mais frequentes em regiões não-ceratinizadas (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; KOYBASI et al., 2006).

· Hipersensibilidade alimentar

Alimentos que contêm glúten, leite, café, chocolate, amendoim, morango, corantes azois e outros podem estar implicados no desenvolvimento da afecção em alguns pacientes. Em exames histológicos, constata-se o aumento de linfócitos, que são liberadores de IgE, após a ingestão de certos tipos de nutrientes (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; NATAH et al., 2004; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

Scully, Gorsky e Lozada-Nur (2003) verificaram que portadores de UAR sensíveis ao ácido benzóico e cinamaldeído apresentaram uma melhora de 50% quando esses componentes eram excluídos de sua dieta.

· Drogas

Em raros casos, antiinflamatórios não-esteroidais estão associados com o aumento de lesões ulcerativas. A relação de betabloqueadores com as ulcerações aftosas também tem sido sugerida. Além dessas drogas, estão implicados no aparecimento de úlceras o piroxicam, o captropil e o fenobarbital, entre outros (TOCHE P. et al., 2007). Geralmente, o aumento no desenvolvimento da doença surge como efeito colateral de alguns fármacos e diminui com a finalização do uso do medicamento (NATAH et al., 2004).

Agentes citotóxicos, semelhantes ao utilizados em radioterapia, afetam as células da mucosa oral em ativa divisão, produzindo, em alguns casos, lesões orais (TOCHE P. et al., 2007).

· Mudanças hormonais

Há bastante controvérsia na literatura quanto à influência ou não de alterações hormonais no aumento de UAR. Alguns estudos afirmam que, em mulheres, ocorrem cíclicos aparecimentos de lesões ulcerativas, os quais predominam durante a fase luteínica. Portan-

to, associam-se as manifestações com a elevação de progesterona e diminuição de estrógeno (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; NATAH et al., 2004). No entanto, Field e Allan (2003) afirmaram que mulheres na fase luteica do ciclo menstrual, que fazem uso de contraceptivos orais ou que estão em período gestacional, não apresentam ciclos de UAR.

Além disso, existem trabalhos que reportam grande decréscimo das lesões durante a gravidez (SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003). A literatura também relata que, em algumas mulheres, ocorre o surgimento dos primeiros sinais de UAR entre 50 e 59 anos de idade, sugerindo uma possível associação com o período da menopausa (NATAH et al., 2004).

· Fatores imunológicos

Pesquisas atuais evidenciam a associação de UAR com disfunções imunológicas. Nesse contexto, o envolvimento da imunidade celular fica explícito (BAZRAFSHANI et al., 2002). Tem sido mostrado que ocorre uma ativação linfocitária, evidenciada pela redução de linfócitos TCD4+ efetivos e elevação de linfócitos TCD4+ de memória, e uma importante atuação do Fator de Necrose Tumoral (TNF), tanto sobre as células endoteliais quanto como desencadeador da quimiotaxia dos neutrófilos na afecção, induzindo a inflamação e agindo como mediador celular imunológico mais relacionado com a imunopatogenicidade da UAR (SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

Desse modo, Fraiha, Bittencourt e Celestino (2002) analisaram o sangue periférico de indivíduos saudáveis acometidos pela UAR e observaram que houve uma depressão ou inversão da proporção CD4:CD8. Ademais, Toche P. e colaboradores (2007) relataram prevalência de UAR em pacientes HIV positivos, com relação CD4:CD8 invertida, quando comparada com a da população em geral.

Embora a relação das citocinas e suas ações citotóxicas sobre a morte de células epiteliais em UAR não seja ainda conhecida, a literatura exhibe inúmeros testes que relatam o aumento de interleucina 2, Interferom Gama e

á-TNF em mucosas lesionadas e não lesionadas de pacientes com UAR, e decréscimo de interleucina 10 em mucosa intacta desses mesmos pacientes, quando comparados com indivíduos não acometidos pela patologia (BUÑO et al., 1998; NATAH et al., 2004), além de elevados níveis das interleucinas 4 e 5 em tecido ulcerado e altos níveis de interleucina 6 na circulação (BAZRAFSHANI et al., 2002).

Boras e colaboradores (2006) não encontraram diferenças nos níveis salivares de interleucina 6 entre grupos de diferentes pacientes que se apresentavam em fase aguda, em fase de regressão e isentos da afecção. Outro fator que leva a acreditar numa verdadeira correlação de imunopatogenicidade dos mediadores da inflamação com o desenvolvimento da UAR é a utilização de Talidomida e Pentoxifilina, drogas que inibem a síntese de á-TNF, como agentes de tratamento das ulcerações recorrentes (NATAH et al., 2004; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

A produção de radicais de oxigênio pelos neutrófilos tem demonstrado um papel de controle nas ulcerações aftosas e sua ação patogênica não tem sido relacionada, nesses casos, com efeitos danosos, fato comprovado pelo aparecimento freqüente de UAR em pacientes com depressão absoluta na contagem de neutrófilos, como no caso de indivíduos infectados por HIV. No entanto, estudos sugerem que os neutrófilos têm provável relação com metaloproteinases-8, estando, assim, ligados à destruição tecidual. Os mastócitos, como células capazes de proporcionar a liberação de muitos mediadores inflamatórios, têm enorme valor no processo inflamatório das aftas (NATAH et al., 2004).

· Fatores sistêmicos

Foram descritas, como condições sistêmicas que predisõem ou apresentam as UARs como sinais: a doença de Behçet, a enteropatia, a sensibilidade ao glúten, a anemia perniciosa, a neutropenia cíclica e a FAPA (síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenopatia) (CHERUBINI et al., 2006; FÁVARO, 2004; NATAH et al., 2004; RAMOS-E-SILVA et al., 2006).

A doença de Behçet é uma doença crônica, multisistêmica, de caráter inflamatório, que se caracteriza pela presença de UAR, úlceras genitais, oculares e lesões na pele (FIELD; ALLAN, 2003). Main e Chamberlain (1992) avaliaram a presença de UAR em 38 pacientes portadores da Doença de Behçet e observaram que, nesses pacientes, o número de UAR foi maior que nos pacientes que não tinham a doença, e a presença dessas UARs foi mais observada no palato mole e orofaringe, locais não muito comuns de ocorrerem, no caso de pacientes que não tem a doença de Behçet.

· Histórico familiar

O histórico familiar tem sido relatado como fator com alto envolvimento na UAR, com mais de 40% dos pacientes apresentando-o como possível etiologia da afecção (BAZRAFSHANI et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2006; TOCHE P. et al., 2007). Ele tem sido referido por Koybasi e colaboradores (2006) como o fator de risco mais envolvido com o desenvolvimento da UAR. Os autores observaram que o histórico familiar revelou-se presente em 54% dos pacientes acometidos por UAR, enquanto, no grupo de controle, pacientes isentos da doença, apenas 9% dos indivíduos relataram tal fator.

Segundo Bazrafshani e colaboradores (2002), a ocorrência da UAR é observada em 90% de gêmeos monogóticos, em comparação com a prevalência de 60% em gêmeos dizigóticos. Scully, Gorsky e Lozada-Nur (2003), e Koybasi e colaboradores (2006) afirmaram que um indivíduo tem a probabilidade estimada em 90% de chance de desenvolver UAR quando é filho de pais que possuem a doença. Em contrapartida, essa probabilidade diminui para 20% se os progenitores não apresentam a doença. Além disso, pacientes que apresentam histórico familiar tendem a desenvolver a patologia mais precocemente e de forma mais severa.

· Deficiência de vitamina B12

A literatura existente menciona forte associação da deficiência de vitamina B12 com o desenvolvimento de UAR (SHULMAN, 2004;

WEUSTEN; VAN DE WIEL, 1998). Relata-se que a deficiência da vitamina B12 é duas vezes mais comum em pacientes com UAR do que em pacientes livres dessa patologia (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002). Essa deficiência pode ser consequência da diminuição da absorção de vitamina B12 pelo intestino, porém não é esclarecida a forma como a diminuição dos níveis da vitamina vem a causar a UAR (KOYBASI et al., 2006).

· Outros fatores

Diferentes etiologias têm sido descritas numa tentativa de se explicar o desenvolvimento da doença, e muitos estudos são realizados para se desvendar a principal causa dessa afecção. Das diversas pesquisas feitas, são alegadas como condições predisponentes, além das já mencionadas anteriormente, alterações nos níveis de cálcio, íons e ferritina, estresse, microorganismos, enfermidades cutâneas, alergia, deficiência de zinco, deficiência hematológica, dentre outros (NATAH et al., 2004; SHULMAN, 2004; TOCHE P. et al., 2007).

Fritscher e colaboradores (2004) analisaram a possível associação entre UAR e a bactéria *Helicobacter pylori*. Foram investigados 105 crianças e adolescentes, com coleta de amostras de três sítios dos pacientes com UAR: placa dental, mucosa intacta e da própria ulceração. Nos pacientes que não possuíam UAR, foram retiradas amostras apenas da mucosa intacta e da placa dental. Concluíram que não houve associação de positividade ao *H. pylori* com o desenvolvimento da UAR. Contudo, Natah e colaboradores (2004) demonstraram um resultado positivo em relação à associação de UAR e o *H. pylori*, visto que encontraram o DNA da bactéria em swabs de 23 das 32 lesões analisadas. Segundo Scully, Gorsky e Lozada-Nur (2003), 72% de lesões analisadas em pacientes com UAR demonstraram a presença do *H. pylori*.

Alguns estudos também têm sido realizados com o intuito de avaliar alterações salivares em pacientes portadores de UAR. De acordo com Saral e colaboradores (2005), níveis séricos e salivares de vitaminas A, E e C estão

reduzidos em indivíduos que apresentam UAR, quando comparados com indivíduos isentos da doença, mostrando uma correlação positiva das concentrações plasmáticas e salivares com o estabelecimento de UAR.

Brozovic e colaboradores (2002) avaliaram os níveis salivares do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em pacientes que apresentavam diferentes estágios de desenvolvimento de UAR, maior e menor, já que estudos anteriores tem encontrado o VEGF como parte da secreção salivar de glândulas salivares menores e maiores. Observaram, portanto, que houve uma associação dos níveis de VEGF com o desenvolvimento maior da UAR, exibindo alterações dependentes do estágio de evolução dessa desordem.

DISCUSSÃO

A UAR é caracterizada pelo surgimento de poucos ou múltiplos sítios de lesões dolorosas, bem delimitadas. Essas ulcerações são cercadas por um halo eritematoso e envolvidas por uma pseudomembrana branco-acinzentada (RAMOS-E-SILVA et al., 2006; SAMET et al., 2007). Geralmente, os pacientes acometidos relatam desconforto na mastigação, na deglutição, ou ao falar (KOYBASI et al., 2006).

Quanto à etiologia, a literatura mostra que fatores como trauma local e histórico familiar apresentam uma grande correlação com o desenvolvimento da UAR (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; KOYBASI et al., 2006; SCULLY GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

Com relação ao tabaco, é demonstrada a sua ação protetora sobre a mucosa oral, através da indução de ceratinização (MARAKOGLU et al., 2007; KOYBASI et al., 2006). No entanto, não deve haver o incentivo do tabagismo por parte dos profissionais da saúde, já que esse hábito é responsável pela predisposição de neoplasias e doenças cardiovasculares e pulmonares.

Diversos estudos verificam que alguns alimentos estão envolvidos com o surgimento das ulcerações na cavidade oral, principalmen-

te: glúten, leite, café, chocolate, ácido benzóico e cinamaldeído (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; SCULLY GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

No que diz respeito às mudanças hormonais, ainda não é estabelecida uma concreta ligação entre os níveis de hormônios e o estabelecimento da UAR, visto que há resultados de pesquisas que apontam o aparecimento das lesões em determinadas épocas de alteração hormonal na vida das mulheres, como a fase luteínica (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002; NATAH et al., 2004), enquanto Field e Allan (2003) não demonstraram qualquer correlação entre tais alterações e o desenvolvimento da UAR.

Enquanto Fritscher e colaboradores (2004) mostram uma relação negativa entre a associação da bactéria *H. pylori* com UAR, Natah e colaboradores (2004), e Scully Gorsky e Lozada-Nur (2003) reportaram uma associação positiva entre essa bactéria e a UAR.

Sabe-se que o fator imunológico está correlacionado com a UAR, embora as pesquisas ainda apresentem contradições em seus resultados. Boras e colaboradores (2006) relataram a ausência de associação da interleucina 6 com UAR, pois não encontraram diferença nos seus níveis salivares em pacientes acometidos e não acometidos pela patologia. No entanto, Bazrafshani e colaboradores (2002) reportaram o aumento dessa mesma interleucina na circulação dos indivíduos afetados pela UAR, admitindo, assim, uma relação positiva da interleucina 6 com a patologia. Com certeza, o fato de se utilizarem imunossuppressores no tratamento da UAR confirma uma forte relação dos fatores imunológicos com estabelecimento da UAR (NATAH et al., 2004; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2003).

Condições sistêmicas, como doença de Behçet, a enteropatia, a sensibilidade ao glúten, a anemia perniciosa, a neutropenia cíclica, a FAPA (síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenopatia) e a deficiência de vitamina B12 são observadas em muitos dos pacientes que possuem a afecção e, por isso, também são tidas como fatores de risco de grande importância para o desenvolvimento da UAR

(CHERUBINI et al., 2006; FÁVARO, 2004; NATAH et al., 2004; RAMOS-E-SILVA et al., 2006; SHULMAN, 2004; WEUSTEN; VAN DE WIEL, 1998).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ulceração aftosa recorrente é uma desordem bastante comum e possui uma nature-

za precisa desconhecida, apesar de estar associada a numerosos fatores. O entendimento de suas possíveis etiologias é de fundamental importância para os profissionais de odontologia, para que, dessa forma possa, se atuar não apenas com a utilização de tratamentos sintomáticos, mas lançando mão de tratar as possíveis e principais causas detectadas em seus pacientes.

Risk factors of recurrent aphthous ulcers – a review of actual findings

Abstract

The Recurrent Aphthous Ulceration (RAU) is the most common oral mucosal disorder; attacking mainly non-keratinized areas. It is characterized by painful, recurring superficial ulcers, surrounded by erythematous haloes. The ulcers are classified, according to clinical characteristics, as minor ulcers, major ulcers and herpetiform ulcers. Its etiology is multifactorial and can be associated with family history and local, systemic and genetic factors. The diagnosis is fundamentally made through anamnesis and clinical exam, because no laboratory procedures exist to confirm the diagnosis. To date, there is no curative therapy to prevent the recurrence of ulcers, and all available treatment modalities can only reduce the frequency and severity of the lesions. Based in the actual findings, the main objective of this paper is to relate and discuss the main risk factors of the recurrent aphthous ulceration, found in the literature, and so it contributes for better understanding this disorder.

Keywords: Stomatitis aphthous; Oral medicine; Mouth mucosa- Recurrent Aphthous Ulceration.

REFERÊNCIAS

- BAZRAFSHANI, M.R. et al. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun.*, Basingstoke, v.3, n.5, p.302-305, Aug. 2002.
- BORAS, V.V. et al. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with recurrent aphthous ulceration. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.35, n.4, p.241-243, Apr. 2006.
- BROZOVIC, S. et al. Salivary levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in recurrent aphthous ulceration. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.31, n.2, p.106-108, Feb. 2002.
- BUÑO, I.J. et al. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor- α , interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10 are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.134, p.827-831, July 1998.
- CHERUBINI, K. et al. Association between recurrent aphthous stomatitis and salivary thiocyanate levels. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v.48, n.3, p.153-156, Sept. 2006.
- FÁVARO, D.M. Ulceração aftosa recorrente em crianças: Revisão I. Classificação, aspectos clínicos, epidemiologia e etiologia. *R. Clin. Pesq. Odontol.*, Curitiba, v.1, n.1, p.11-17, jul./ago. 2004.

- FIELD, E.A.; ALLAN, R.B. Review article: oral ulceration: etipathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.18, n.10, p.949-962, Nov. 2003.
- FRAIHA, P.M.; BITTENCOURT, P.G.; CELESTINO, L.R. Estomatite aftosa recorrente: revisão bibliográfica. *R. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo*, v.68, n.4, p.571-578, ago. 2002.
- FRITSCHER, A.M.G. et al. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.33, n.3, p.129-132, Mar. 2004.
- GUIMARAES, A.L.S. et al. Association of interleukin-1 polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Dis.*, Copenhagen, v.12, n.6, p.580-583, Nov. 2006.
- KOYBASI, S. et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am. J. Otolaryngol.*, Cherry Hill, v.27, n.4, p.229-232, July/Aug. 2006.
- MAIN, D.M.; CHAMBERLAIN, M.A. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br. J. Rheumatol.*, Oxford, v.31, n.11, p.767-770, Oct. 1992.
- MARAKOGLU, K. et al. The recurrent stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin. Oral Investig.*, Berlin, v.11, n.2, p.149-153, June 2007.
- MARTINEZ, K. de O.; MENDES, L.L.; ALVES, J.B. Imunoglobulina A secretora, proteínas totais e fluxo de saliva nas ulcerações aftosas recorrentes. *R. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo*, v.73, n.3, p.323-328, maio/jun. 2007.
- MILLER, M.F. et al. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis: observations on susceptibility. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.49, n.5, p.409-412, May 1980.
- NATAH, S.S. et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v.33, n.3, p.221-234, Apr. 2004.
- RAMOS-E-SILVA, M. et al. Clinical evaluation of fluid extract of Chamomilla recutita for oral aphthae. *J. Drugs Dermatol.*, New York, v.5, n.7, p.612-617, July/Aug. 2006.
- SAMET, N. et al. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin. Oral Invest.*, Berlin, v.11, n.2, p.143-147, June 2007.
- SARAL, Y. et al. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J. Exp. Med.*, Aoba-ku, v.206, n.4, p.305-312, Aug. 2005.
- SCULLY, C.; GORSKY, M.; LOZADA-NUR, F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.134, n.2, p.200-207, Feb. 2003.
- SHASHY, R.G.; RIDLEY, M.B. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol.*, Cherry Hill, v.21, n.6, p.389-393, Nov./Dec. 2000.
- SHOHAT-ZABARSKI, R. et al. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.74, n.4, p.455-458, Oct. 1992.
- SHULMAN, J.D. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.33, n.9, p.558-566, Oct. 2004.
- TOCHE P, P. et al. Úlceras orales recurrentes: características clínicas y diagnóstico diferencial. *R. Chil. Infectol.*, Santiago, v.24, n.3, p.215-219, jun. 2007.
- VINCENT, S.D.; LILLY, G.E. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis: literature review and open clinical

trial employing steroids. ***Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.***, St. Louis, v.74, n.1, p.79-86, July 1992.

WEUSTEN, B.L.; VAN DE WIEL, A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. ***Neth. J. Med.***, Alphen aan de Rijn, v.53, n.4, p.172-175, Oct. 1998.

Recebido em / Received: 02/11/2007
Aceito em / Accepted: 12/02/2008